



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)



EP 0 852 941 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
15.07.1998 Patentblatt 1998/29

(51) Int Cl. 6: A61K 7/00, A61K 7/50

(21) Anmeldenummer: 97810951.0

(22) Anmeldetag: 05.12.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SEBenannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI(72) Erfinder:  
• Weder, Hans Georg, Prof. Dr.  
8803 Rüschlikon (CH)  
• Weder, Marc Antoine  
8803 Rüschlikon (CH)

(30) Priorität: 13.12.1996 CH 3065/96

(74) Vertreter: Ryffel, Rolf et al  
Hepp, Wenger & Ryffel AG,  
Friedtalweg 5  
9500 Wil (CH)(71) Anmelder: VESIFACT AG  
6342 Baar (CH)

## (54) Kosmetische Präparate in Form einer Nanodispersion

(57) Das kosmetische Präparat enthält: (a) einen für die Hautkosmetik geeigneten oellöslichen Wirkstoff, (b) einen Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans und der Wirkstoff hinzugefügt. Die erhaltene Oelphase wird in das Wasser gegeben und gerührt. Das Präparat wird in Form einer Nanodispersion erhalten.

im Ethanol gelöst, und anschliessend werden der Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans und der Wirkstoff hinzugefügt. Die erhaltene Oelphase wird in das Wasser gegeben und gerührt. Das Präparat wird in Form einer Nanodispersion erhalten.

EP 0 852 941 A1

**Beschreibung**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind kosmetische Präparate auf der Basis von Nanodispersionen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

5 Kosmetische Präparate zur Hautpflege und zum Hautschutz gibt es in vielen Zubereitungsformen, wie Cremen, Salben, Pasten, Gele, Lotionen, Schäume, Sprays etc.. Neben ihrem eher ästhetischen Nutzen weisen solche dermatologischen kosmetischen Präparate auch einige Vorteile auf, die sich therapeutisch begründen lassen. So bieten sich diese Präparate wegen ihrer Fixierung an die Epidermis und ihrem Penetrationsvermögen vor allem dann an, wenn sie den Fett- und Feuchtigkeitsverlust der Haut infolge von Waschen, Witterungs- und Umwelteinflüssen usw. ausgleichen und 10 die Epidermis gegen Austrocknung schützen sollen. Ein besonders wichtiges Aufgabengebiet haben kosmetische Präparate als sogenannte Lichtschutzpräparate gegen die Einwirkung von UV-Strahlen im Sonnenlicht.

15 Für kosmetische Präparate eignen sich nur solche Wirkstoffe und Zusatzstoffe, die in der Formulierungsgrundlage löslich oder zumindest ausreichend solubilisiert sind. Außerdem müssen sie mit den anderen Hilfsstoffen in der Formulierungsgrundlage kompatibel sein. So muss das System aus Wirkstoff und Formulierungsgrundlage ausreichend stabil sein und darf z.B. nicht zu chemischen Reaktionen der Komponenten untereinander und zu Entmischungseffekten neigen. An die Formulierungsgrundlage sind außerdem noch folgende Anforderungen zu stellen:

- ausreichende homogene Verteilung des Wirkstoffs auf der Hautoberfläche
- ausreichende Feuchtigkeit in den oberen Hautschichten
- 20 • Verbesserung der Durchblutung der oberen Hautschichten
- Penetration des Wirkstoffs in die oberen Hautschichten
- Verbesserung der Elastizität der Haut
- Freisetzung des Wirkstoffs aus der Formulierungsgrundlage
- geringe Oxidationsempfindlichkeit

25 Die in kosmetischen Präparaten verwendete Grundlage hat außerdem noch folgende subjektive Kriterien zu erfüllen: Angenehme Wahrnehmung nach dem Auftragen des Präparates auf die Haut, gute Netzwerkung, angenehmer Geruch, diskrete oder modische Farbwirkung usw.. Die zahlreichen kommerziell erhältlichen kosmetischen Präparate können die genannten Anforderungen höchstens nur zum Teil erfüllen. Insbesondere die Hautpenetration der verwendeten Wirkstoffe und Lipide ist häufig zu gering. Sehr viele Präparate sind außerdem wenig wirksam oder gänzlich unwirksam.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher im weiteren Sinne die Aufgabe zugrunde, verbesserte kosmetische Präparate bereitzustellen.

30 Zur Lösung dieser allgemeinen Aufgabenstellung werden gemäss Stand der Technik die aus der pharmazeutischen Technologie bekannten Trägersysteme auf der Basis von Liposomen vorgeschlagen. Diese sollen insbesondere die Penetration von Lipiden in die Epidermis verbessern. Solche Liposomendispersionen mit verschiedenen Einschlussverbindungen und Phospholipiden als Doppelschichtmembranbildner oder sogenannte leere Liposomen ohne Einschlussverbindungen sind in zahlreichen Publikationen beschrieben und bereits klinisch erprobt worden. In der Literatur sind zahlreiche Verfahren zur Herstellung von Liposomendispersionen beschrieben, z.B. durch Behandlung einer wässrigen Phospholipiddispersion mit Ultraschall, Dispersion von Phospholipiden mit Tensiden in wässriger Phase, Auflösen von Phospholipiden in organischen Lösungsmitteln, Entfernen des Lösungsmittels durch Lyophilisierung und Dispersion des Rückstandes in wässriger Phase, Infusionsmethoden oder Umkehrphasenverdampfung. Viele Herstellungsverfahren sind nachteilig, da nur ein Bruchteil der verwendeten Phospholipidmenge Liposomen bildet und diese Liposomen ebenfalls nur einen Bruchteil an Einschlussverbindungen enthalten. Für kosmetische Zwecke stellt man daher fast ausschliesslich "leere" Liposomen ohne Einschlussverbindungen her. Bei den bekannten Herstellungsverfahren können sich zusätzlich auch noch Mischmizellen, Gelstrukturen und Doppelschichtaggregate undefinierbarer Grösse bilden. Bekannt sind ferner Stabilitätsprobleme, stark variierende Größenverteilung der Liposomen, manglende Reproduzierbarkeit der Verfahren selbst, hohe Restmengen an organischen Lösungsmitteln etc..

35 Zur Lösung der Aufgabenstellung sind daher andere feindisperse Systeme auf der Basis von Lipidgemischen heranzuziehen.

40 Aus dem Dokument WO 96/37192 sind pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen bekannt, die in Kombination mit einem Sphingolipid oder Glycolipid (Ceramid) folgendes enthalten: einen Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans, ein Phospholipid, ein Triglycerid und einen therapeutischen Wirkstoff, in Wasser (und eventuell Alkanol) als Trägerflüssigkeit.

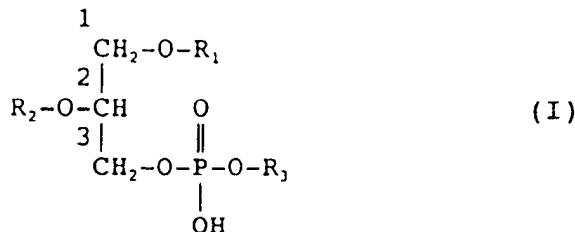
45 Ueberraschend ist nun gefunden worden, dass sich mit einem ähnlichen Hilfsstoffgemisch, vom Typ Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans, Phospholipid und Ethanol, auch in Wasser unlösliche, flüssige bis hochviskose, ölige oder jedenfalls in Öl lösliche Wirkstoffe, z.B. fettlösliche Vitamine, therapeutische Oele oder Lichtschutzsubstanzen, in Form einer Dispersion von Nanopartikeln (Nanodispersion) solubilisieren lassen. Der Erfindung liegt

im engeren Sinne die Aufgabenstellung zugrunde für oellosliche kosmetische Wirkstoffe mit geringer Wasserlöslichkeit geeignete wasserige Darreichungsformen herzustellen.

Es wurde überraschenderweise gefunden dass sich ein besonders homogenes feindisperses System auf der Basis von Nanopartikeln (Nanodispersion) herstellen lässt, indem man einen für die Hautkosmetik geeigneten oelöslichen Wirkstoff im oben beschriebenen Hilfsstoffgemisch löst und die erhaltene Lösung in Wasser dispergiert.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein kosmetisches Präparat in Form einer Nanodispersion enthaltend

- a) mindestens einen für die Hautkosmetik geeigneten, oelöslichen Wirkstoff;
- b) einen Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans;
- c) mindestens ein im wesentlichen reines Phospholipid der Formel



worin R<sub>1</sub> C<sub>10-20</sub>-Acyl, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder C<sub>10-20</sub>-Acyl, R<sub>3</sub> Wasserstoff, 2-Trimethylamino-1-ethyl, 2-Amino-1-ethyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-5</sub>-Alkyl substituiert durch Carboxy, C<sub>2-5</sub>-Alkyl substituiert durch Hydroxy, C<sub>2-5</sub>-Alkyl substituiert durch Carboxy und Hydroxy oder C<sub>2-5</sub>-Alkyl substituiert durch Carboxy und Amino, die Inositol- oder die Glycerylgruppe bedeuten, oder Salze dieser Verbindungen,

- d) Ethanol in der für dermale Applikationen erforderlichen Reinheit;
- e) Wasser als Trägerflüssigkeit in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit; und gegebenenfalls
- f) weitere für kosmetische Präparate geeignete Zusatzstoffe.

Eine kosmetische Zusammensetzung mit den Komponenten a), b), c), d) und e) zeichnet sich durch günstige Phaseneigenschaften des solubilisierten Inhaltsstoffs aus. So ist bei vorhandener Opaleszenz und Transparenz im Gegenlicht nur an einer äußerst geringen milchigen Trübung zu erkennen, dass die Dispersion noch physikalische Unterschiede gegenüber dem Idealzustand einer echten molekularen Lösung aufweist. Elektronenmikroskopische Abbildungen zeigen, dass eine Population von mehr als 98 % des solubilisierten Inhaltsstoffs in einer Gaussschen Verteilung als Suspension von Partikeln (Nanopartikel) mit einer Teilchengröße kleiner als ca. 60 nm (Nanodispersion) vorliegt. Diese Unterschiede gegenüber einer echten Lösung sind aber aufgrund der besonders guten Homogenitäts-eigenschaften der Dispersion hinnehmbar, die beispielsweise an einer überraschend hohen Lagerstabilität, z. B. keine Entmischung nach mehrmonatiger Lagerung bei Temperaturen bis Raumtemperatur (durch Extrapolation zu erwartende Stabilität länger als zwei Jahre), nachweisbar sind.

Die kosmetische Zusammensetzung eignet sich auch sehr gut für die Verwendung in einem Dosierspray als saubere, praktische Applikationsform. In dem Dosierspray, vorzugsweise einem Pumpdosierspray ohne Treibgas, bleibt die Zusammensetzung steril.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft

- a) mindestens einen für die Hautkosmetik geeigneten Wirkstoff aus der Gruppe der dermal applizierbaren, oelöslichen Vitamine, kosmetischen oder therapeutischen Öle und/oder oelöslichen Lichtschutzmittel,
- b) einen Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans;
- c) mindestens ein im wesentlichen reines Phospholipid der Formel (I);
- d) Ethanol in der für dermale Applikationen erforderlichen Reinheit;
- e) Wasser als Trägerflüssigkeit in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit; und gegebenenfalls
- f) weitere für kosmetische Präparate geeignete Zusatzstoffe.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft

- a) mindestens einen für die Hautkosmetik geeigneten Wirkstoff aus der Gruppe der dermal applizierbaren oelöslichen Vitamine, kosmetischen oder therapeutischen Öle und/oder oelöslichen Lichtschutzmittel vom Typ UV-A- und UV-B-Absorber;
- b) Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonooleat;

c) gereinigtes Lecithin aus Sojabohnen;  
 d) Ethanol in der für dermale Applikationen erforderlichen Reinheit;  
 e) Wasser als Trägerflüssigkeit in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit; und gegebenenfalls  
 f) weitere für kosmetische Präparate geeignete Zusatzstoffe.

5

Die weiter vorn und im folgenden verwendeten Begriffe und Bezeichnungen sind im Rahmen der Beschreibung der vorliegenden Erfindung folgendermassen definiert:

Der Begriff kosmetisches Präparat umfasst dermal oder topisch applizierbare Zubereitungen wie Cremes, z.B. Fett- oder Trockencremes, o/w-, w/o-, w/o/w-Emulsionen, Lotionen, Gele, Sprays, Salben, Pasten und Schäume.

10

Der Begriff Nanodispersion bezeichnet ein feindisperses System einer suspendierten lipophilen Phase in wässriger oder wässrig alkoholischer Phase. Nanodispersionen sind z.B. anhand elektronenmikroskopischer Abbildungen erkennbar. So sind Populationen von suspendierten Partikeln (Nanopartikel) mit einer Teilchengrösse kleiner als ca. 80 nm (Nanodispersion), vorzugsweise kleiner als 50 nm, vorhanden.

15

Komponente a) Ein für die Hautkosmetik geeigneter Wirkstoff, eine Wirkstoffzusammensetzung oder ein Wirkstoffextrakt ist ein Inhaltsstoff oder ein Gemisch von Inhaltsstoffen, welches aus der Gruppe der dermal applizierbaren oellöslichen Vitamine oder Placentaextrakte auf Vitaminbasis, Enzyme, Allantoin, Azulen, Extrakt aus Pflanzen und Pflanzenkeimen, Gelee-Royale-Extrakten, eingedickten Frucht- und Gemüsesäften, kosmetische und therapeutische Oele, sowie oellöslichen Lichtschutzmittel ausgewählt und für die dermale oder topische Verabreichung zugelassen ist.

20

Dermal applizierbare ölige oder oellösliche Vitamine sind z.B. Vitamin A (Retinol in Form der freien Säure oder ihrer Derivate), Panthenol, Pantothensäure, Folsäure, und Kombinationen davon), Vitamin E (Tocopherol), F: Essentielle Fettsäuren.

Placentaextrakte auf Vitaminbasis sind Wirkstoffzusammensetzungen vor allem mit Vitamin A, C, E, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, Folsäure und Biotin, Aminosäuren und Fermenten sowie Verbindungen der Spurenelemente Magnesium, Silicium, Phosphor, Calcium, Mangan, Eisen oder Kupfer.

25

Dermal applizierbare kosmetische oder therapeutische Oele sind Neutralöl vom Typ Miglyol 812, Aprikosenkernöl, Avocadoöl, Babassuöl, Baumwollsamenöl, Borretschöl, Distelöl, Erdnussöl, Gamma-Oryzanol, Hagebuttenkernöl, Hanföl, Haselnussöl, Johannisbeersamenöl, Jojobaöl, Kirschkernöl, Lachsöl, Leinöl, Maiskeimöl, Makadamianussöl, Mandelöl, Nachtkerzenöl, Nerzöl, Olivenöl, Pekannussöl, Pfirsichkernöl, Pistazienkernöl, Rapsöl, Reiskeimöl, Rizinusöl, Safloröl, Sesamöl, Sojaöl, Sonnenblumennöl, Traubenkernöl, Weizenkeimöl.

30

Geeignete Lichtschutzmittel sind Filtersubstanzen ("screens"), die UV-Strahlung aus dem Sonnenlicht absorbieren und in Wärme umwandeln können. Je nach der gewünschten Wirkung sind folgende Lichtschutzmittel bevorzugt: Lichtschutzmittel, die selektiv Sonnenbrand erzeugende energiereiche UV-Strahlung im Bereich von ca. 280-315 nm absorbieren (UV-B-Absorber) und den längerwelligen Bereich von ca. 315-400 nm (UV-A-Bereich) transmittieren, sowie Lichtschutzmittel, welche nur die längerwellige Strahlung des UV-A-Bereichs von 315-400 nm absorbieren (UV-A-Absorber).

Geeignete Lichtschutzmittel sind vorzugsweise aus der Gruppe der Anthranilsäurederivate, Salicylsäurederivate, Zimtsäureesterderivate, Cumarinderivate, o-Aminobenzoësäurederivate, Benzophenon und Benzylidencampher ausgewählt.

35

Spezifische UV-B-Absorber sind z.B. 4-Aminobenzoësäure, 2-Ethylhexyl-4-methoxy-cinnamat, 2-Ethylhexylsalicylat, oder UV-A-Absorber, z.B. Benzophenon-4, -3, oder -10. Geeignete Lichtschutzmittel sind in *Pflegekosmetik: Ein Leitfaden*, W.Raab, U.Kindl; Govi-Verlage, D-Frankfurt 1991 und in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH Publishers, Fifth Complete Revised Edition, Volume A 24, Entry Skin Cosmetics beschrieben.

Die Komponente a) - ist in der weiter vorn definierten kosmetischen Zusammensetzung in einer bevorzugten Dosierung von 0.1 bis 20 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, vorhanden.

40

Die Komponente b) - Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans - besteht vorzugsweise aus einem im wesentlichen reinen oder dem Gemisch verschiedener Ester des Sorbitans, worin die Struktur der Fettsäuregruppen und die Länge der Polyoxyethylenketten variieren. Das Sorbitan ist vorzugsweise durch drei hydrophile Polyoxyethylenketten veräthert und durch eine hydrophobe Fettsäuregruppe verestert. Das Sorbitan kann aber auch nur durch ein oder zwei hydrophile Polyoxyethylenketten veräthert und entsprechend durch drei oder zwei hydrophobe Fettsäuregruppen verestert sein. Insgesamt ist der Sorbitangrundkörper durch mindestens ein bis maximal drei hydrophile Gruppen und entsprechend durch maximal drei und mindestens eine hydrophobe Gruppe substituiert, wobei der Begriff hydrophile Gruppe die Polyoxyethylenketten und der Begriff hydrophobe Gruppe Fettsäuregruppen umfasst.

45

Die Polyoxyethylenkette ist geradkettig und weist vorzugsweise 4-10, insbesondere 4-8, Ethylenoxideinheiten auf. Die Estergruppen am Sorbitangrundkörper sind von einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen Carbonsäure und gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen abgeleitet. Die von dieser Carbonsäure abgeleitete Estergruppe ist vorzugsweise geradkettig mit 12, 14, 16 und 18 C-Atomen, z.B. n-Dodecanoyl, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl oder n-Octadecanoyl. Die von einer ungesättigten Carbonsäure mit gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen abgeleitete Estergruppe ist vorzugsweise geradkettig mit 12, 14, 16 und 18 C-Atomen, z.B. Oleoyl. Die genannten Ester des Sorbitans

erfüllen die in der Britischen Pharmakopoe (spezielle Monographie) oder Ph.Helv.VII genannten Angaben. Es gelten insbesondere die von den genannten Herstellern publizierten Produktbeschreibungen mit den Angaben auf Datenblättern für das betreffende Produkt. insbesondere Spezifikationen wie Form, Farbe, HLB-Wert, Viskosität, Steigungsmelzpunkt und Löslichkeit.

5 Geeignete Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans sind unter dem Wortzeichen Tween® der Fa. ICI kommerziell erhältlich und den chemischen Bezeichnungen Polyoxyethylen-(20 oder 4)-sorbitanmonolaurat (TWEEN 20 und 21), Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonopalmitat oder -monostearat (TWEEN 40 und 60), Polyoxyethylen-(4 oder 20)-sorbitanmonostearat oder -tristearat (TWEEN 61 und 65), Polyoxyethylen-(20 oder 5)-sorbitanmonooleat (TWEEN 80 oder 81) oder Polyoxyethylen-(20)-sorbitantrioleat (TWEEN 85) bekannt.

10 In einer besonders bevorzugten Ausführungform der Erfindung verwendet man als Komponente b) Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonooleat (TWEEN 80).

Die Komponente b) ist in der kosmetischen Zusammensetzung in einem Mengenanteil (bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung) von ca. 0,1 % bis ca. 5 %, vorzugsweise 0,5 % bis 3 %, vorhanden.

15 Komponente c) - Phospholipid der Formel I. Die Nomenklatur der Phospholipide (I) und die Bezifferung der C-Atome erfolgt anhand der in Eur. J. of Biochem. 79, 11-21 (1977) "Nomenclature of Lipids" von der IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN) gegebenen Empfehlungen (sn-Nomenklatur, stereospecific numbering).

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> mit den Bedeutungen C<sub>10-20</sub>-Acyl sind vorzugsweise geradketiges C<sub>10-20</sub>-Alkanoyl mit einer geraden Anzahl an C-Atomen und geradketiges C<sub>10-20</sub>-Alkenoyl mit einer Doppelbindung und einer geraden Anzahl an C-Atomen.

17 Geradketiges C<sub>10-20</sub>-Alkanoyl R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> mit einer geraden Anzahl an C-Atomen sind beispielsweise n-Dodecanoyle, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl oder n-Octadecanoyl.

Geradketiges C<sub>10-20</sub>-Alkenoyl R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> mit einer Doppelbindung und einer geraden Anzahl an C-Atomen sind beispielsweise 6-cis- oder 6-trans-, 9-cis- oder 9-trans-Dodecenoyl, -Tetradecenoyl, -Hexadecenoyl, -Octadecenoyl oder -Icosenoyl, insbesondere 9-cis-Octa-decenoyl (Oleoyl), ferner 9,12-cis-Octadecadienoyl oder 9,12,15-cis-Octa-decatrienoyl.

25 Ein Phospholipid (I), worin R<sub>3</sub> 2-Trimethylamino-1-ethyl bedeutet, wird mit dem Trivialnamen Lecithin und ein Phospholipid (I), worin R<sub>3</sub> 2-Amino-1-ethyl bedeutet, mit dem Trivialnamen Kephalin bezeichnet. Geeignet sind beispielsweise natürlich vorkommendes Kephalin oder Lecithin, z.B. Kephalin oder Lecithin aus Sojabohnen oder Hühnerei mit verschiedenen oder identischen Acylgruppen R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> oder Mischungen davon.

30 Das Phospholipid (I) kann aber auch synthetischen Ursprungs sein. Unter dem Begriff synthetisches Phospholipid definiert man Phospholipide, welche bezüglich R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> eine einheitliche Zusammensetzung haben. Solche synthetischen Phospholipide sind vorzugsweise die weiter vorn definierten Lecithine und Kephaline, deren Acylgruppen R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> eine definierte Struktur haben und von einer definierten Fettsäure mit einem Reinheitsgrad höher als ca. 95% abgeleitet sind. R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können gleich oder verschieden und ungesättigt oder gesättigt sein. Bevorzugt ist R<sub>1</sub> gesättigt, z.B. n-Hexadecanoyl, und R<sub>2</sub> ungesättigt, z.B. 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl).

35 Der Begriff "natürlich vorkommendes" Phospholipid (I) definiert Phospholipide, welche bezüglich R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> keine einheitliche Zusammensetzung haben. Solche natürlichen Phospholipide sind ebenfalls Lecithine und Kephaline, deren Acylgruppen R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> strukturell undefinierbar und von natürlich vorkommenden Fettsäuregemischen abgeleitet sind.

40 Die Forderung "im wesentlichen reines" Phospholipid (I) definiert einen Reinheitsgrad von mehr als 90%(Gew.), vorzugsweise mehr als 95%, des Phospholipids (I), welcher anhand geeigneter Bestimmungsmethoden, z.B. papierchromatographisch, mit Dünnschichtchromatographie, mit HPLC oder enzymatischem Farbstest, nachweisbar ist.

In einem Phospholipid (I) ist R<sub>3</sub> mit der Bedeutung C<sub>1-4</sub>-Alkyl beispielsweise Methyl oder Ethyl. Die Bedeutung Methyl ist bevorzugt.

45 R<sub>3</sub> mit den Bedeutungen C<sub>1-5</sub>-Alkyl substituiert durch Carboxy, C<sub>2-5</sub>-Alkyl substituiert durch Hydroxy oder C<sub>2-5</sub>-Alkyl substituiert durch Carboxy oder Hydroxy sind beispielsweise 2-Hydroxyethyl, 2,3-Dihydroxy-n-propyl, Carboxymethyl, 1- oder 2-Carboxyethyl, Dicarboxymethyl, 2-Carboxy-2-hydroxyethyl oder 3-Carboxy-2,3-dihydroxy-n-propyl.

50 R<sub>3</sub> mit der Bedeutung C<sub>2-5</sub>-Alkyl substituiert durch Carboxy und Amino ist z.B. 3-Amino-3-carboxy-n-propyl oder 2-Amino-2-carboxy-n-propyl, vorzugsweise 2-Amino-2-carboxyethyl. Phospholipide (I) mit diesen Gruppen können in Salzform, z.B. als Natrium- oder Kaliumsalz, vorliegen.

55 Phospholipide (I), worin R<sub>3</sub> die Inositol- oder die Glycerylgruppe bedeutet, sind unter den Bezeichnungen Phosphatidylinositol und Phosphatidylglycerol bekannt.

Für die Acylreste in den Phospholipiden (I) sind auch die in Klammern angegebenen Bezeichnungen gebräuchlich:

9-cis-Dodecenoyl (Lauroleoyl), 9-cis-Tetradecenoyl (Myristoleoyl), 9-cis-Hexadecenoyl (Palmitoleoyl), 6-cis-Octadecenoyl (Petroseloyl), 6-trans-Octadecenoyl (Petroselaidoyl), 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl), 9-trans-Octadecenoyl (Elaidoyl), 9,12-cis-Octadecadienoyl (Linoleoyl), 9,12,15-cis-Octadecatrienoyl (Linolenoyl), 11-cis-Octadecenoyl (Vaccenoyl), 9-cis-Icosenoyl (Gadoleoyl), 5,8,11-,14-cis-Eicosatetraenoyl (Arachidonoyl), n-Dodecanoyl (Lauroyl), n-Tetradecanoyl (Myristoyl), n-Hexadecanoyl (Palmitoyl), n-Octadecanoyl (Stearoyl), n-Icosanoyl (Arachidoyl), n-Docosanoyl (Behenoyl), n-Tetracosanoyl (Lignoceroyl).

Ein Salz des Phospholipids (I) ist vorzugsweise pharmazeutisch annehmbar. Salze definieren sich durch die Existenz von salzbildenden Gruppen im Substituenten R<sub>3</sub> sowie durch die freie Hydroxygruppe am Phosphor. Möglich ist ebenfalls die Bildung von inneren Salzen. Bevorzugt sind Alkalimetallsalze, insbesondere Natriumsalze.

Die Komponente c) wird in einer bevorzugten Konzentration von ca. 0,1 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, hinzugesetzt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform verwendet man gereinigtes Lecithin aus Sojabohnen der Qualität LIPOID S 100.

Die Komponente d) besteht vorzugsweise aus Ethanolum absolutum.

Die Komponente e) - Wasser in der für die dermale Applikation erforderlichen Reinheit - ist nach den geltenden Vorschriften der nationalen Pharmakopöen keim- und, falls nötig, pyrogenfrei.

Die Komponente f) - für dermale Darreichungsformen geeignete Hilfsstoffe - ist als fakultative Komponente enthalten. Solche Hilfsstoffe sind in o/w-, w/o-, w/o/w-Emulsionen, Cremen, Salben, Gelen, Lotionen, Pasten, Sprüh-schäumen, Sprays, Aerosolen, Tinkturen oder Lotionen enthalten.

Geeignet sind insbesondere Emulgatoren, Fettsäuresalze, z.B. Natriumstearat, emulgierende Gemische aus Fett-säuren und deren Salzen, z.B. das Gemisch aus Stearinsäure und Natriumstearat, ethoxylierte Fettalkohole, z.B. Polyoxethylen(20)-Cetyl-Stearylether, hydriertes ethoxyliertes Castoröl, z.B. Polyoxethylen(7)-hydriertes Castoröl, fett-ähnliche Emulgatoren, z.B. Wollwachs, Wollwachsalkohole, höhere Fettalkohole oder Glycerinpartialester oder Sorbitanpartialester vom Typ Glycerinmonostearat oder Sorbitanmonooleat, Orthophosphorsäureester, z.B. Cetylphos-phat, oder Tenside auf Siliconbasis, z.B. Dimethiconpolyol. Lipophile Bestandteile, Siliconöle oder Siliconwachse, Fett-säureester vom Typ Cetylpalmitat, Isostearylisostearat, Isopropylpalmitat oder -myristat, Mineralöl, Vaseline, natürliche

Wachse oder Guerbetalkohole, ferner Konservierungsmittel, z.B. Benzalkoniumchlorid, Phenoxyethanol, ferner Benzoësäure oder deren Salze, 4-Hydroxybenzoësäureester (PHB-Ester), Phenole, z.B. tert.-Butyl-4-methoxy- oder Di-tert.-butyl-4-methylphenol, Benzylalkohol, 4-Chlor- oder 2,4-Dichlorbenzylalkohol, 2-Phenylethanol, Chlorhexidindia-cetat oder -digluconat, Thiabendazol, Cetyltrimmoniumbromid, Cetyl-pyridiniumbromid, Phenododeciniumbromid oder Sorbinsäure, Stabilisatoren, welche eine Entmischung (Demulgierung) verhindern, z.B. Tragant, Stärke, Dextrine, Pektine, Alginate, Celluloseester, Eiweisse oder Polyvinylalkohol, Regulatoren der Hautfeuchtigkeit, z.B. Aminosäuren, wie, Alanin, Arginin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Serin oder 2-Pyrrolidon-5-carbonsäure oder Natriumlactat, Collagen-Hydrolysate, Zucker (Pentosen) oder Reaktionsprodukte von D-Glucose und L-Glutaminsäure, Antioxidantien, z.B. Ascorbinsäure, Cystein, Sulfite, z.B. Natriumbisulfit, Thioglycol oder Glutathion, ätherische Öle zur Verbesserung des Geruchs, z.B. Menthol, Orangen-, Pomeranzen-, Mandarinen- oder Citronenöl, Flüssmittel oder Mittel zur Verhin-derung von Verdunstung, z.B. Polyalkohole, z.B. Propylenglycol, Polyethylenglycol oder Glycerin, ferner Pigmente zur Verbesserung des farblichen Aussehens, z.B. Talk, Zinkoxid, Kaolin, Titandioxid, Eisenoxid, Chromoxide, Manganviolett, Ultramarin oder Farbstoffe mit Glimmereffekt, z.B. Mica.

Der Hilfsstoffgehalt der Komponente f) kann in weiten Bereichen variieren und hängt von der Art und dem ästhe-tischen Charakter der gewünschten Zubereitungsform ab. Als allgemeine Obergrenze wird ein Höchstgehalt von ca. 20 Gew.-% angesehen.

Zur Verbesserung der Hautpenetration der Inhaltsstoffe kann man sogenannte Penetriermittel (flux enhancer) hin-zufügen, welche die Penetration in die oberen Hautschichten verbessern. Geeignete Penetriermittel sind z.B. Amide, z.B. N,N-Dimethyllauroylamid, 1-n-Dodecylazacycloheptan-2-on (Azone®, Nelson), N-Methyl-2-pyrrolidon, Harnstoff oder Isopropylmyristat.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung der kosmetischen Zusammensetzung ge-mäss Anspruch 1, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Komponente c) - Phospholipid - in der Kompo-nente d) - Ethanol - löst und anschliessend die Komponente b) - Partialfettsäureester des Polyoxethylenorbitans - sowie die Komponente a) - Wirkstoff - hinzufügt und das Gemisch bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur röhrt.

Gemäss diesem Verfahren stellt man eine besonders homogene, dermal applizierbare Dispersion mit Nanoparti-keln der lipophilen Inhaltsstoffe a) her.

Man erhält die Nanodispersion durch Hinzufügen der lipophilen Phase ("Ölphase"), bestehend aus den Inhalts-stoffen der Komponente a), sowie den Komponenten b), c), d) und gegebenenfalls lipophilen Hilfsstoffen - Komponente f) - zur wässrigen Phase - Komponente e), die gegebenenfalls weitere hydrophile Hilfsstoffe - Komponente f) - enthält. Man mischt das Gemisch zwei bis drei Stunden lang mit einem Magnetrührer oder einem statischen Mischer. Der Mischvorgang erfolgt vorzugsweise bei Raumtemperatur oder leichtem Erwärmen bei Temperaturen bis zu 45°C.

Die so erhältliche Dispersion lässt sich als Dispersion von kolloiden Nanopartikeln oder vereinfacht als Nanodi-spersion definieren. Aufgrund von Laser-Lichtstreumessungen und Aufnahmen im Elektronenmikroskop sind die in der Dispersion vorhandenen kolloiden Partikel von anderen Gebilden wie Flüssigkristallen, Mizellen, Umkehrmizellen oder Liposomen unterscheidbar. Für die statistische Mehrzahl von mehr als 95%, vorzugsweise mehr als 99%, ist eine mittlere Partikelgröße kleiner als 80 nm charakteristisch.

Zur Charakterisierung der erhältlichen Nanodispersion sind an sich bekannte Methoden geeignet, z.B. optische Beurteilung: schwache bis starke Opaleszenz des Präparats ist leicht erkennbar (Hinweis auf durchschnittliche Partikelgröße kleiner als 50 nm). Laser-Lichtstreuung (Bestimmung der Partikelgröße und Homogenität): Elektronenmi-

kroskopie (Gefrierbruch- und Negativkontrasttechnik).

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung: Prozentangaben in Gewichtsprozenten: die relevanten physikalisch-chemischen Parameter, wie Nanopartikelgrösse und Nanopartikelverteilung (Laser-Lichtstreuemessungen im nm-Bereich). (Partikelzählgerät nach USP im  $\mu\text{m}$ -Bereich). Viskosität und Wirkstoffgehalt der Formulierungen sind im Anschluss an die Beispiele in einer Tabelle zusammengefasst.

Beispiel 1: Rezeptur für eine Vitamin E-Nanodispersion.

- 94.701 % Aqua purificata
- 2.000 % Tocopheroli acetas (alpha) Ph.Eur.III
- 1.350 % Polysorbatum 80 Ph.Eur.III
- 1.000 % Lipoid S 100
- 0.650 % Ethanolum absolutum
- 0.272 % Natrii dihydrogenophosphas dihydricus Ph.Eur.III

0.027 % Dinatrii phosphas dihydricus Ph.Eur.III Man löst Lipoid S 100 in Ethanol und fügt Polysorbatum 80 und Tocopheroliacetas hinzu und gibt diese Oelphase zur wässrigen Phase - die beiden Puffersalze enthaltend - hinzu und röhrt zwei bis drei Stunden lang (200 - 300 Upm) bei Raumtemperatur, bis die Mischung transparent und schwach opaleszent ist.

Beispiel 2: Rezeptur für eine Vitamin A-Nanodispersion.

- 96.129 % Aqua purificata
- 1.497 % Polysorbatum 80 Ph.Eur.III
- 1.000 % Lipoid S 100
- 0.650 % Ethanolum absolutum
- 0.325 % Vitamin A Palmitat 1.7M IU/g (Toc)
- 0.272 % Natrii dihydrogenophosphas dihydricus Ph.Eur.III
- 0.100 % Tocopheroli acetas (alpha) Ph.Eur.III
- 0.027 % Dinatrii phosphas dihydricus Ph.Eur.III

Das Vorgehen erfolgt in zum Beispiel 1 analoger Weise.

Beispiel 3: Rezeptur für eine Makadamianussöl-Nanodispersion

- 92.560 % Aqua purificata
- 2.133 % Makadamianussöl raffiniert
- 1.800 % Polysorbatum 80 Ph.Eur.III
- 1.333 % Lipoid S 100
- 0.867 % Ethanolum absolutum
- 0.533 % Tocopheroli acetas (alpha) Ph.Eur.III
- 0.500 % Phenoxyethanol
- 0.247 % Kalii dihydrogenophosphas DAB10
- 0.027 % Dinatrii phosphas dihydricus Ph.Eur.III

Das Vorgehen erfolgt in zum Beispiel I analoger Weise.

Beispiel 4: Rezeptur für eine Johannisbeersamen-öl-Nanodispersion.

- 94.226 % Aqua purificata
- 2.000 % Johannisbeersamenöl raffiniert
- 1.350 % Polysorbatum 80 Ph.Eur.III
- 1.000 % Lipoid S 100
- 0.650 % Ethanolum absolutum
- 0.500 % Phenoxyethanol
- 0.247 % Kalii dihydrogenophosphas DAB10
- 0.027 % Dinatrii phosphas dihydricus Ph.Eur.III

Das Vorgehen erfolgt in zum Beispiel 1 analoger Weise.

Beispiel 5: Rezeptur für eine Mandelöl-Nanodispersion

94.226 % Aqua purificata

2.000 % Mandelöl raffiniert Ph.Eur.III  
 1.350 % Polysorbitatum 80 Ph.Eur.III  
 1.000 % Lipoid S 100  
 0.650 % Ethanolum absolutum  
 5 0.500 % Phenoxyethanol  
 0.247 % Kalii dihydrogenophosphas DAB10  
 0.027 % Dinatrii phosphas dihydricus Ph.Eur.E

Das Vorgehen erfolgt in zum Beispiel 1 analoger Weise.  
 10 Beispiel 6: Rezeptur für eine Parsol MCX-Nanodispersion

95.000 % Aqua purificata  
 2.500 % Parsol MCX  
 15 0.944 % Lipoid S 100  
 0.723 % Ethanolum absolutum  
 0.585 % Polysorbitatum 80 Ph.Eur.III  
 0.248 % Miglyol 812 Neutralöl

Das Vorgehen erfolgt in zum Beispiel 1 analoger Weise.  
 20 Beispiel 7: Rezeptur für eine Dexamethason 5%-Nanodispersion Dosiersprayformulierung.

88.315 % Aqua purificata  
 6.667 % D-Panthenol 75L USP23  
 1.434 % Miglyol 812 Neutralöl DAB10  
 25 1.413 % Polysorbitatum 80 Ph.Eur.III  
 0.717 % Lipoid S 100  
 0.600 % Phenoxyethanol  
 0.591 % Ethanolum absolutum  
 0.237 % Kalii dihydrogenophosphas DAB10  
 30 0.026 % Dinatrii phosphas dihydricus Ph.Eur.III

Das Vorgehen erfolgt in zum Beispiel 1 analoger Weise, wobei die sterilfiltrierte Nanodispersion in Pumpdosiersprays mit 30 ml Inhalt konfektioniert wird.  
 35 Die physikalisch-chemischen Parameter der kosmetischen Formulierungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt:

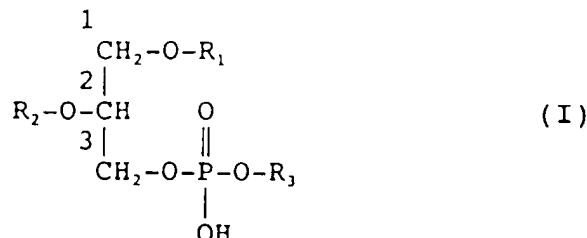
Beispiel	Chargen-Nr. und -Grösse [kg]	Laser-Lichtstreuung <sup>1)</sup> Nanopartikelgrösse±S.D. [nm]	Viskosität [mPa*s]
40	1 503.001	30.5 ± 4.4	1.4
	5.0		
45	2 305.002 5.0	21.5 ± 4.4	1.2
	3 307.002 5.0	24.5 ± 5.7	1.3
50	4 310.001 5.0	19.5 ± 7.0	1.3
	5 312.001 5.0	35.7 ± 6.0	1.3
55	6 990.023 0.5	71.4 ± 13.8	1.2
	7 905.012 3.6	21.2 ± 4.2	1.6

55 <sup>1)</sup>Nicomp 370 Sumicron Particle Sizer: Nicomp Distribution Number Weighting

## Patentansprüche

1. Kosmetisches Präparat in Form einer Nanodispersion enthaltend

- 5 a) mindestens einen für die Hautkosmetik geeigneten, oellöslichen Wirkstoff,
- b) einen Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans,
- c) mindestens ein im wesentlichen reines Phospholipid der Formel



worin  $\text{R}_1$   $\text{C}_{10-20}$ -Acyl,  $\text{R}_2$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{10-20}$ -Acyl,  $\text{R}_3$  Wasserstoff, 2-Trimethylamino-1-ethyl, 2-Amino-1-ethyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-5}$ -Alkyl substituiert durch Carboxy,  $\text{C}_{2-5}$ -Alkyl substituiert durch Hydroxy,  $\text{C}_{2-5}$ -Alkyl substituiert durch Carboxy und Hydroxy oder  $\text{C}_{2-5}$ -Alkyl substituiert durch Carboxy und Amino, die Inositol- oder die Glycerylgruppe bedeuten, oder Salze dieser Verbindungen,  
d) Ethanol in der für dermale Applikationen erforderlichen Reinheit und  
e) Wasser als Trägerflüssigkeit in der für dermale Applikationen erforderlichen Reinheit.

25

2. Kosmetisches Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (a) in dem Präparat in einer Dosierung von 0,1 bis 20 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparates, vorhanden ist.

30

3. Kosmetisches Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (b) in dem Präparat in einer Dosierung von 0,1 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparates, vorhanden ist.

35

4. Kosmetisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (c) in dem Präparat in einer Dosierung von 0,1 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparates, vorhanden ist.

40

5. Kosmetisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der für die Hautkosmetik geeignete Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus dermal applizierbaren oellöslichen Vitaminen, kosmetischen oder therapeutischen Oelen und oellöslichen Lichtschutzmitteln.

45

6. Kosmetisches Präparat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der für die Hautkosmetik geeignete Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus dermal applizierbaren oellöslichen Vitaminen, kosmetischen oder therapeutischen Oelen und oellöslichen Lichtschutzmitteln vom Typ UV-A- und UV-B-Absorber.

50

7. Kosmetisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (b) Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonooleat ist.

8. Kosmetisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Phospholipid (c) gereinigtes Lecithin aus Sojabohnen ist.

9. Kosmetisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es neben den angegebenen Stoffen noch weitere für kosmetische Präparate geeignete Zusatzstoffe enthält.

55

10. Verwendung des kosmetischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 9 in einem Dosierspray.

11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Dosierspray ein Pumpspray ist.

12. Verfahren zur Herstellung eines kosmetischen Präparates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekenn-

**EP 0 852 941 A1**

zeichnet, dass man die Komponente (c) - Phospholipid - in der Komponente (d) - Ethanol - löst und anschliessend die Komponente (b) - Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans - sowie die Komponente (a) - Wirkstoff- hinzufügt und die so erhaltene Oelphase in die wässrige Phase - Komponente (e) - gibt und röhrt.

5    13. Kosmetisches Präparat in Form einer Nanodispersion, hergestellt mit dem Verfahren gemäss Anspruch 12.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPAISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 81 0951

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,X	WO 96 37192 A (VESIFACT AG ;WEDER HANS G (CH)) 28.November 1996 * Seite 2, Zeile 6-20 * * Seite 8, Zeile 15-31 * * Seite 9 - Seite 20 * * Ansprüche 1,3-13; Beispiele 1-4 * ----	1-13	A61K7/00 A61K7/50
P,X	WO 97 21428 A (VESIFACT AG ;WEDER HANS G (CH); WEDER MARC ANTOINE (CH)) 19.Juni 1997 * das ganze Dokument *----	1-4,7-9, 12,13	
A	EP 0 728 460 A (OREAL) 28.August 1996 * das ganze Dokument *----	1-11	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)			
A61K			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort  DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche  25.März 1998	Prüfer  Sierra Gonzalez, M	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument I : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
EPO FORM 1501.03 A2 (P04-03)			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**